

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 796 774**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12	(2006.01)	A61K 31/4152	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	A61K 31/4155	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)	A61P 15/08	(2006.01)
C07D 403/06	(2006.01)		
C07D 405/04	(2006.01)		
C07D 405/06	(2006.01)		
C07D 405/14	(2006.01)		
C07D 409/04	(2006.01)		
C07D 409/06	(2006.01)		
C07D 413/06	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2012 PCT/US2012/044169**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2013 WO13006308**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2012 E 12735378 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 2726463**

54 Título: **Dihidropirazoles, composiciones farmacéuticas de los mismos y su uso para el tratamiento de trastornos de fertilidad**

30 Prioridad:
01.07.2011 US 201161503694 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.11.2020

73 Titular/es:
**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt , DE**

72 Inventor/es:
**YU, HENRY;
RICHARDSON, THOMAS E.;
FOGLESONG, ROBERT JAMES;
DESELM, LIZBETH CELESTE y
GOUTOPOULOS, ANDREAS**

74 Agente/Representante:
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 796 774 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

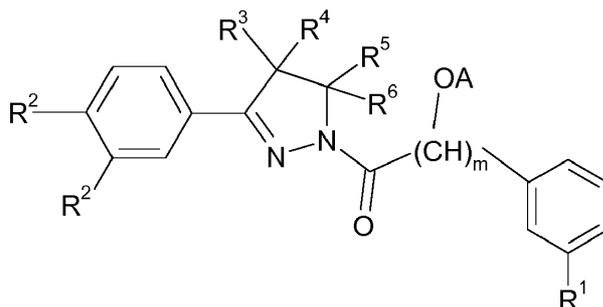
Dihidropirazoles, composiciones farmacéuticas de los mismos y su uso para el tratamiento de trastornos de fertilidad

Reivindicación de prioridad

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º de serie 61/503.694, presentada el 1 de julio de 2011.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I-B)



(I-B)

10 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, y n tienen el significado de acuerdo con las reivindicaciones, y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Los compuestos de fórmulas (I-B) pueden usarse como moduladores alostéricos positivos del receptor de la hormona folículo estimulante (FSHR). Los objetos de la invención también son composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula (I-B), y el uso de los compuestos de fórmula (I-B) para el tratamiento de trastornos de fertilidad.

Antecedentes

15 Las gonadotropinas cumplen funciones importantes en una variedad de funciones corporales, incluidos el metabolismo, la regulación de la temperatura y el proceso reproductor. Las gonadotropinas actúan sobre tipos específicos de células gonadales para iniciar la diferenciación ovárica y testicular y la esteroidogénesis. La gonadotropina FSH (hormona folículo estimulante) es liberada de la pituitaria anterior bajo el efecto de la hormona liberadora de gonadotropinas y estrógenos, y de la placenta durante el embarazo. La FSH es una hormona de una glicoproteína heterodimérica que comparte similitudes estructurales con la hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante de la glándula tiroidea (TSH), que también son producidas en la glándula pituitaria, y la gonadotropina coriónica (CG), que es producida por la placenta. En las mujeres, la FSH cumple un rol fundamental en la estimulación del desarrollo y la maduración de los folículos y, además, es la principal hormona reguladora de la secreción de estrógenos, en tanto la LH induce la ovulación. En los hombres, la FSH es responsable de la integridad de los túbulos seminíferos y actúa sobre las células de Sertoli brindando soporte a la gametogénesis.

20 Las hormonas son relativamente grandes (28-38 kDa) y están compuestas por una subunidad a común unida de manera no covalente a una subunidad p distinta que confiere la especificidad de unión al receptor. El receptor celular de estas hormonas se expresa sobre las células de Sertoli de los testículos y las células granulosas de ovario. Se sabe que el receptor de la FSH es un miembro de la clase de receptores unidos a membrana acoplados a proteína G, que al ser activadas estimulan un aumento de la actividad de la adenilil ciclasa. Esto da como resultado un aumento en el nivel del segundo mensajero intracelular, la adenosina 3', 5'-monofosfato (AMPc), que a su vez provoca un aumento de la síntesis y secreción de esteroides. Los trazados de hidropaticidad de las secuencias de aminoácidos de estos receptores revelan tres dominios generales: una región hidrofílica amino terminal, considerado como el dominio amino terminal extracelular; siete segmentos hidrofóbicos cuya extensión abarca toda la membrana, considerados como el dominio transmembrana; y una región carboxilo terminal que contiene sitios de fosforilación potenciales (residuos serina, treonina y tirosina), considerada como el dominio carboxilo terminal intracelular o citoplasmático. La familia de receptores de hormonas glicoproteicas se diferencia de otros receptores acoplados a la proteína G, tal como los receptores β-2-adrenérgico, rodopsina y de la sustancia K, por el gran tamaño del dominio hidrofílico amino terminal, que está involucrado en la unión de la hormona.

30 En los EEUU hay 2,4 millones de parejas por año que experimentan esterilidad que son candidatos potenciales para el tratamiento. La FSH, ya sea extraída de orina o producida mediante tecnología de ADN recombinante, es un producto proteico administrado por vía parenteral usado por los especialistas para inducir la ovulación y para una hiperestimulación ovárica controlada. En tanto la inducción de la ovulación está dirigida a lograr la ovulación de un solo folículo, una hiperestimulación ovárica controlada está dirigida a la cosecha de múltiples oocitos para usar en varias tecnologías de reproducción asistida in vitro, por ejemplo, fertilización in vitro (IVF). La FSH también se usa clínicamente para el

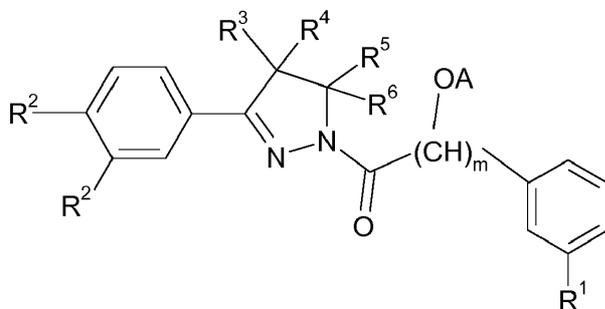
tratamiento del hipogonadismo masculino y la esterilidad masculina, por ejemplo, algunos tipos de falla de espermatogénesis.

El FSHR es un blanco altamente específico en el proceso de crecimiento de los folículos ováricos y se expresa exclusivamente en el ovario. Sin embargo, el uso de FSH está limitado por su costo elevado, falta de dosificación oral y la necesidad de un monitoreo exhaustivo por médicos especialistas. Por ende, resulta deseable identificar una molécula no peptídica pequeña como un sustituto para la FSH que se podría desarrollar potencialmente para una administración por vía oral. En las solicitudes internacionales WO 2002/09706 y WO 2010/136438, así como en la Patente de los EEUU n.º: US 6.653.338, se divulgan FSH miméticos de bajo peso molecular con propiedades agonistas. Aún persiste la necesidad de miméticos de hormonas de bajo peso molecular que activen selectivamente al FSHR.

10 **SUMARIO DE LA INVENCION**

La invención tiene como objeto encontrar novedosos compuestos con propiedades valiosas, en particular aquellos que se pueden usar para la preparación de medicamentos.

Sorprendentemente ha descubierto que los compuestos de acuerdo con la invención y sales del mismo tienen propiedades farmacológicas muy valiosas con una buena tolerabilidad. En particular, actúan como agonistas de FSHR. La invención se refiere a compuestos de fórmula (I-B)



(I-B)

en la que

R¹

indica Hal, A, CN, -E-fenilo o Het³;

20 R²

indica Hal, A, OA, NH₂, CN, SA, SO₂A, SO₂NH₂, O-fenilo o Het¹;

R³, R⁴

indican H, y

R⁵, R⁶

25 indican A;

E

indica O o un enlace sencillo;

A:

indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-5 átomos de C;

30 Het¹

indica pirrolilo, furilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazilo, isoxazilo, tiazilo o piridilo, que puede estar mono o disustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A y OA;

Het³

35 indica pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, oxazolidinilo, dioxalanilo, piperazinilo, morfolinilo o dioxanilo, que puede estar mono o disustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, COA y =O;

Hal

indica F, Cl o Br; y

m

indica O;

5 y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

Los pirazoles sustituidos estructuralmente relacionados se dan a conocer en los documentos US 2008/0269206 y WO 2008/121877 A2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

10 En el significado de la presente invención, el compuesto se define para incluir derivados farmacéuticamente utilizables, solvatos, tautómeros, enantiómeros, racematos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

15 El término "derivados farmacéuticamente utilizables" se entiende como, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "solvatos" de los compuestos se refiere a aductos de moléculas de disolventes inertes sobre los compuestos, que se formaron debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos. La invención también comprende solvatos de sales de los compuestos de acuerdo con la invención.

20 Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros de enlace doble como isómeros E o Z puros, o en forma de mezclas de estos isómeros de enlace doble. Donde sea posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de tautómeros, tal como tautómeros ceto-enol. La totalidad de los estereoisómeros de los compuestos de la invención se contemplan ya sea en una mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono. Como consecuencia, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener cualquier proporción deseada de los estereoisómeros. De este modo, por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen uno o más centros de quiralidad y que ocurren como mezclas de diastereómeros o racematos se pueden fraccionar utilizando los métodos conocidos en sus isómeros ópticos puros, por ejemplo enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede ocurrir por separación de columna en fases quiral o no quiral o por recristalización de un disolvente ópticamente activo o con el uso de un ácido o base ópticamente activo o por derivatización con un reactivo ópticamente activo tal como, por ejemplo, un alcohol ópticamente activo y subsiguiente eliminación del radical.

30 La invención también se refiere al uso de mezclas de los compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en la razón 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Estas son de manera particularmente preferida mezclas de compuestos estereoisómeros.

35 La nomenclatura como se usa en el presente documento para definir compuestos, especialmente los compuestos de acuerdo con la invención, en general se basa en las reglas de la organización IUPAC para compuestos químicos y especialmente compuestos orgánicos. Los términos indicados para explicación de los compuestos anteriores de la invención siempre, a menos que se indique lo contrario en la descripción o en las reivindicaciones, tienen los siguientes significados:

40 El término "sustituido" significa que el correspondiente radical, grupo o resto tiene uno o más sustituyentes. Cuando un radical tiene una pluralidad de sustituyentes, y se especifica una selección de diversos sustituyentes, se seleccionan los sustituyentes independientemente entre sí y no necesitan ser idénticos. A pesar de que un radical tiene una pluralidad de un sustituyente designado específicamente (por ejemplo, Y₂), la expresión de tal sustituyente puede diferir entre sí (por ejemplo, metilo y etilo). Por consiguiente debe entenderse que una sustitución múltiple por cualquier radical de la invención (por ejemplo, R² en la sub-fórmula I-B) puede implicar radicales idénticos o diferentes (por ejemplo, OA y/o Hal). Por tanto, si se producen radicales individuales varias veces dentro de un compuesto, los radicales adoptan los significados indicados, independientemente entre sí. En caso de una sustitución múltiple, el radical podría designarse alternativamente con R', R'', R''', R'''' etc.

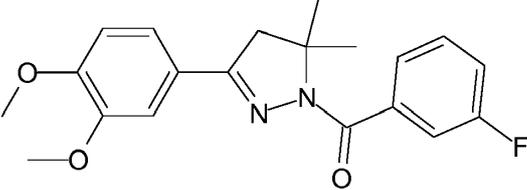
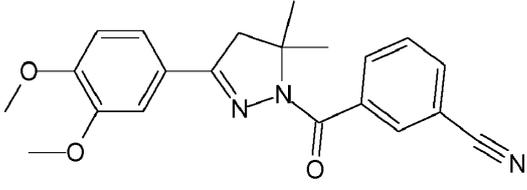
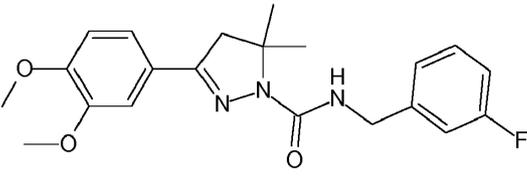
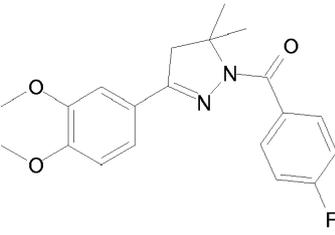
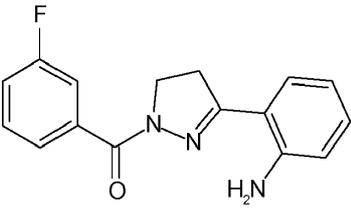
45 Los términos "alquilo" o "A" se refieren a radicales hidrocarbonados acíclicos saturados o insaturados, que pueden ser de cadena lineal o ramificada y preferentemente tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, es decir, alcanilos C₁-C₁₀. Ejemplos de radicales alquilo adecuados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, n-pentilo, isopentilo, neo-pentilo, terc-pentilo, 1-, 2-, 3- o -metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo.

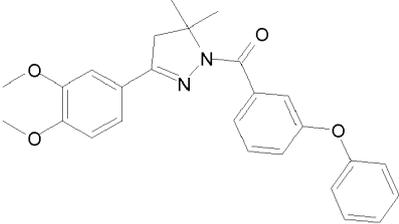
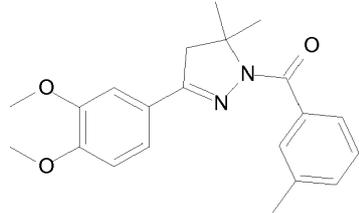
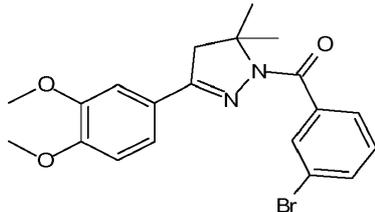
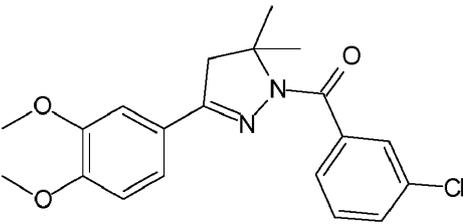
En una realización preferida de la invención, "A" indica alquilo no ramificado o ramificado que tiene 1-10 átomos de C, en los que 1-7 átomos de H pueden estar reemplazados por Hal. Una "A" más preferida indica alquilo no ramificado o

5 ramificado que tiene 1-5 átomos de C, en los que 1-3 átomos pueden estar reemplazados por F y/o Cl. La más preferida es alquilo C₁₋₄. Un radical alquilo C₁₋₄ es, por ejemplo, un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, terc-butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo o bromometilo, especialmente metilo, etilo, propilo o trifluorometilo. Es una realización altamente preferida de la invención que "A" indica metilo. Debe entenderse que la indicación respectiva de "A" es independientemente entre sí en cualquier radical de la invención.

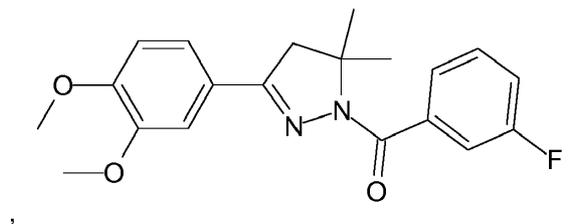
Las realizaciones más preferidas son aquellos compuestos de fórmula (I-B) listados en la Tabla 1.

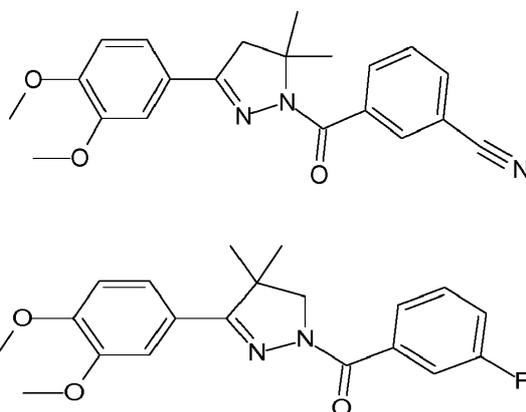
Tabla 1: Compuestos de fórmula (I-B). Ensayo A: Ejemplo 2; Ensayo B: Ejemplo 3.

N.º	Nombre	Ensayo A	Ensayo B
129		35,00 µM	0,363 µM
132		41,50 µM	0,025 µM
133			
206		29,00%	
216			

N.º	Nombre	Ensayo A	Ensayo B
229		35,90%	0,032 µM
232		38,70 µM	0,572 µM
233		27,80 µM	0,216 µM
251		27,10 µM	

Las realizaciones altamente preferidas son los compuestos seleccionados del grupo de,





y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos.

5 Los derivados de dihidropirazol de acuerdo con la fórmula (I-B) y los materiales de partida para su preparación, respectivamente, se producen mediante métodos conocidos per se, tal como se describe en la bibliografía (por ejemplo, en los trabajos estándar, tales como Houben-Weilo, Methoden der Organischen Chemie [Métodos de Química Orgánica], Georg-Thierrie-Verlag, Stuttgart), es decir, bajo condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para tales reacciones.

10 También se puede hacer uso de variantes que se conocen per se, pero que no se mencionan en el presente documento con mayor detalle. Si se deseara, los materiales de partida también se pueden formar in situ dejándolos en un estado no aislado en la mezcla de reacción cruda, pero después convirtiéndolos inmediatamente en el compuesto de acuerdo con la invención. Por otro lado, es posible conducir la reacción por pasos.

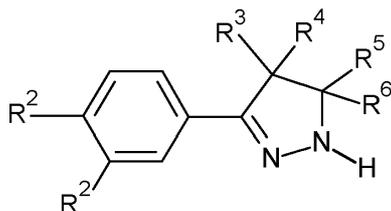
15 Las reacciones preferentemente se llevan a cabo bajo condiciones básicas. Las bases adecuadas son óxidos de metales, por ejemplo óxido de aluminio, hidróxidos de metales alcalinos (hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio, entre otros), hidróxidos de metales alcalinotérreos (hidróxido de bario e hidróxido de calcio, entre otros), alcoholatos de metales alcalinos (etanolato de potasio y propanolato de sodio, entre otros) y varias bases orgánicas (piperidina o dietanolamina, entre otras).

20 En general, la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte. Los disolventes inertes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres, tal como dietiléter, diisopropiléter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres, tales como monometilenglicol o monoetiléter, dimetiléter de etilenglicol (digluma); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tal como acetonitrilo; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro, tal como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres, tal como acetato de etilo, o mezclas de tales disolventes. Se da preferencia particular a agua, THF, terc-. butanol, alcohol terc-amílico, NMP, trietilamina y/o dioxano.

30 Según las condiciones usadas, el tiempo de reacción es de entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción es de entre aproximadamente -30 °C y 140 °C, normalmente entre -10 °C y 130 °C, preferentemente entre 30 °C y 125 °C.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para fabricar compuestos de fórmula (I) que comprende las etapas de:

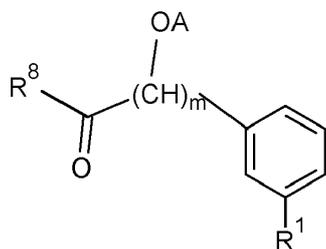
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

35 en la que

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ tienen el significado tal como se define anteriormente o a continuación, con un compuesto de fórmula (III)



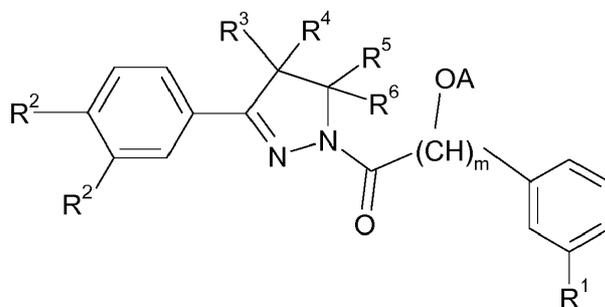
(III)

en la que

5 R⁸ indica Hal u OH, y

R¹, A y m tienen el significado tal como se define anteriormente o a continuación,

Para producir un compuesto de fórmula (I)



(I-B)

en la que

10 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A y m tienen el significado tal como se define anteriormente o a continuación,

y opcionalmente

(b) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (I-B) en una sal de los mismos.

15 Los derivados de dihidropirazol de fórmula (I-B) son accesibles a través de la ruta anterior. Los materiales de partida, incluyendo los compuestos de fórmulas (II) y (III), normalmente se conocen por los expertos, o pueden prepararse fácilmente por los métodos conocidos. Por consiguiente, cualquier compuesto de fórmulas (II) y (III) puede purificarse, proporcionarse como producto intermedio y usarse como material de partida para la preparación de compuestos de fórmula (I-B).

20 Los compuestos de fórmula (I-B) pueden modificarse, tal como hidrogenar o reducir con metales, para retirar el cloro, o pueden incorporarse a una reacción de sustitución, y/o pueden transformarse con un ácido o una base en una sal, preferentemente con un ácido fuerte. Hay numerosos artículos y métodos disponibles que son de utilidad para el especialista en la materia de la química orgánica, estrategias y tácticas químicas, rutas de síntesis, protección de intermediarios, procedimientos de clivaje y purificación, aislamiento y caracterización. Las modificaciones químicas generales son conocidas por el especialista en la materia. La halogenación de arilos o la sustitución de hidroxilo por halógenos de ácidos, alcoholes, fenoles y sus estructuras tautoméricas preferentemente se pueden llevar a cabo mediante el uso de POCl₃, o SOCl₂, PCl₅, SO₂Cl₂. En algunos casos también es útil el cloruro de oxalilo. Las temperaturas pueden variar entre 0°C y reflujo dependiendo de la tarea de halogenar una estructura piridona o un ácido carboxílico o un ácido sulfónico. También se ajustará el tiempo entre minutos y varias horas o aún durante la noche. De manera similar, la alquilación, la formación de éteres, la formación de amidas son conocidas por el especialista en la materia. La arilación con ácidos arilborónicos se puede realizar en la presencia de un catalizador de Pd, ligandos y bases apropiadas, preferentemente una sal carbonato, fosfato, borato de sodio, potasio o cesio. También se pueden usar bases orgánicas, como Et₃N, DIPEA o el más básico DBU. Asimismo, pueden variar los disolventes, desde tolueno, dioxano, THF, diglima, monoglima, alcoholes, DMF, DMA, NMP, acetonitrilo, en algunos casos hasta agua, y otros. Los catalizadores utilizados comúnmente como Pd(PPh₃)₄, o Pd(OAc)₂, PdCl₂, precursores tipo PdCh de catalizadores PdO han avanzado a algunos más complejos con ligandos más eficientes. En las arilaciones C-C son de utilidad en lugar de ácidos y ésteres borónicos (acoplamiento de Stille) las sales de ariltrifluoroborato de potasio (acoplamiento de Suzuki-

Miyaura), organosilanos (acoplamiento de Hiyama), reactivos de Grignard (Kumada), organilos de zinc (acoplamiento de Negishi) y organilos de estaño (acoplamiento de Stille). Esta experiencia puede transferirse a las arilaciones N y O. Hay numerosos artículos y métodos disponibles que son de utilidad para el experto en la técnica con respecto a la N-arilación e incluso de anilinas deficientes en electrones (Biscoe et al., JACS 130: 6686 (2008)), y con cloruros de arilo y anilinas (Fors et al. JACS 130: 13552 (2008)) así como para la O-arilación mediante el uso de catálisis con Cu y catálisis con Pd.

En la etapa final de los procedimientos anteriores, se proporciona opcionalmente una sal del compuesto de acuerdo con las fórmulas (I-B) a (III), preferentemente la fórmula (I-B). Los compuestos mencionados de acuerdo con la invención se pueden usar en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivar de diversos ácidos y bases orgánicas e inorgánicas mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención se preparan mayormente mediante métodos convencionales. Si el compuesto de acuerdo con la invención contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición básica. Dichas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinoterreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Se incluyen asimismo las sales de aluminio de los compuestos de acuerdo con la invención. En el caso de determinados compuestos de acuerdo con la invención, se pueden formar sales de adición ácida mediante tratamiento de estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y las correspondientes sales de los mismos, tales como sulfatos, nitratos o fosfatos y semejantes, y alquil y monoarilsulfonatos, tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato, y otros ácidos orgánicos y las correspondientes sales de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y semejantes. Por lo tanto, las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen las que siguen: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, ciclopentanpropionato, digluconato, fosfato diácido, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galacturato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, fosfato monoácido, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esta enumeración no representa ninguna restricción.

Con respecto a lo definido anteriormente, se puede observar que las expresiones "sal farmacéuticamente aceptable" y "sal fisiológicamente aceptable", que se usan indistintamente en el presente documento, en este sentido significarán un principio activo que comprende un compuesto de acuerdo con la invención en la forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas al principio activo en comparación con la forma libre del principio activo o cualquier otra forma de sal del principio activo utilizada con anterioridad. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del principio activo también puede proveer este principio activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía con anterioridad y aún puede tener un efecto positivo sobre la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

El objeto de la presente invención es también el uso de compuestos de acuerdo con la fórmula (I-B) y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para modular un receptor FSH, particularmente en presencia de FSH. El término "modulación" denota cualquier cambio en la transducción de señales mediada por FSHR, que se basa en la acción de los compuestos de la invención específicos que pueden interactuar con el FSHR blanco de una manera tal que posibilita el reconocimiento, la unión y la activación. Los compuestos se caracterizan por una gran afinidad tal por el FSHR, lo cual asegura una unión confiable y preferentemente una modulación alostérica positiva del FSHR. Más preferentemente, las sustancias son mono-específicas con el fin de garantizar un reconocimiento exclusivo y dirigido con el único blanco de FSHR. En el contexto de la presente invención, el término "reconocimiento" - en un sentido no taxativo - se relaciona con cualquier tipo de interacción entre los compuestos específicos y el blanco, en particular un enlace o asociación covalente o no covalente, tal como un enlace covalente, interacciones hidrofóbicas/hidrofílicas, fuerzas de van der Waals, puentes de iones, puentes de hidrógeno, interacciones de ligando-receptor y semejantes. Dicha asociación también puede abarcar la presencia de otras moléculas tales como secuencias de péptidos, proteínas o nucleótidos. La interacción de receptor/ligando de la presente se caracteriza por una gran afinidad, una gran selectividad y una reactividad cruzada mínima o aún ausente con otras moléculas blanco para excluir efecto no saludables y perjudiciales en el sujeto tratado.

Un objeto preferido de la presente invención se refiere a un método *in vitro* para modular un receptor de FSH, preferentemente de manera alostérica positiva, en el que un sistema que puede expresar el receptor de FSH, preferentemente que expresa el receptor de FSH, se pone en contacto, preferentemente en presencia de FSH, con al menos un compuesto de fórmula (I-B) tal como se definió anteriormente y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo, en condiciones de modo que dicho receptor de FSH se modula, preferentemente de manera alostérica positiva.

Aunque se prefiere un sistema celular en el alcance de la invención, puede usarse alternativamente un sistema de traducción *in vitro* que se basa en la síntesis de proteínas sin células vivas. Se define que el sistema celular es cualquier sujeto siempre que el sujeto comprenda células. Por tanto, el sistema celular puede seleccionarse del grupo de células

individuales, cultivos celulares, tejidos, órganos y animales. La enseñanza previa de la presente memoria descriptiva referida a los compuestos de fórmula (I-B), incluyendo cualquier realización preferida de los mismos, es válida y aplicable sin restricciones a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I-B) y sus sales cuando se usa en el método para modular FSHR.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención preferentemente presentan una actividad biológica ventajosa, que se puede demostrar fácilmente en ensayos basados en cultivos celulares, por ejemplo, los ensayos que se describen en el presente documento o en la técnica previa (véase, por ejemplo, WO 2002/09706). En tales ensayos, los compuestos de acuerdo con la invención preferentemente presentan y causan un efecto agonista. Se prefiere que los compuestos de la invención tengan actividad agonista del FSHR, expresada por un valor de EC_{50} estándar menor de 1000 nM, más preferentemente menor de 500 nM. La " EC_{50} " es la concentración efectiva de un compuesto a la cual se obtiene el 50 % de la respuesta máxima de la que se hubiera obtenido con la FSH.

10 Según se describe en el presente documento, estas vías de señalización son relevantes para varias enfermedades, preferentemente trastornos de fertilidad. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención son de utilidad en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades dependientes de dichas vías de señalización por interacción con una o más de dichas vías de señalización. Por tanto, la presente invención se refiere a los compuestos de acuerdo con la invención tal como moduladores, preferentemente agonistas, más preferentemente moduladores alostéricos positivos, de las vías de señalización descritas en el presente documento, preferentemente de la vía de señalización mediada por FSHR. Los compuestos de la invención se deberían unir al dominio intracelular del receptor sin una interacción competitiva con FSH, pero actúan como un potenciador alostérico de la FSH sobre su receptor. La interacción no competitiva se refiere a la naturaleza de la actividad agonista que presentan los compuestos de la invención, en donde los compuestos activan al FSHR sin reducir sustancialmente la magnitud de unión de la FSH al FSHR.

15 La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención se puede determinar en particular mediante pruebas in vitro, ya sea durante el transcurso de una aplicación de investigación o clínica. Típicamente, se combina un cultivo de la célula con un compuesto de acuerdo con la invención a varias concentraciones por un período de tiempo que es suficiente para que los agentes activos modulen la actividad del FSHR, habitualmente es de entre aproximadamente una hora y una semana. El tratamiento in vitro se puede llevar a cabo usando células cultivadas a partir de una muestra de biopsia o una línea celular. En un aspecto preferido de la invención, se estimula una célula folicular para su maduración. Las células viables remanentes después del tratamiento se cuentan y se procesan adicionalmente.

20 El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, en particular seres humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son de interés para la investigación experimental, al proporcionar un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

25 Para la identificación de una vía de transducción de señales y para la detección de las interacciones entre varias vías de transducción de señales, algunos científicos han desarrollado modelos o sistemas de modelos adecuados, por ejemplo, modelos de cultivo celular y modelos de animales transgénicos. Para la determinación de algunas etapas de la cascada de transducción de señales, se puede utilizar la interacción de los compuestos con el fin de modular la señal. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden usar como reactivos para evaluar las vías de transducción de señales dependientes de FSHR en modelos de animales y/o de cultivo celular o en las enfermedades clínicas mencionadas en esta solicitud.

30 El uso de acuerdo con los párrafos precedentes de la descripción puede efectuarse en modelos in vitro o in vivo. La modulación se puede monitorear mediante las técnicas que se describen en el transcurso de la presente descripción. El uso in vitro preferentemente se aplica a muestras de humanos que padecen trastornos de fertilidad. Las pruebas con varios compuestos específicos permiten seleccionar aquel principio activo que es el más adecuado para el tratamiento del sujeto humano. La velocidad de dosificación in vivo del compuesto elegido se preajusta ventajosamente a la susceptibilidad de FSHR y/o la gravedad de la enfermedad del sujeto respectivo con respecto a los datos in vitro. Por ello, mejora considerablemente la eficacia terapéutica. Además, la posterior enseñanza de la presente memoria descriptiva se refiere a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I-B) para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o se considera el monitoreo válido y aplicable sin restricciones al uso del compuesto para la modulación de la actividad de FSHR si es conveniente.

35 La divulgación se refiere además a un medicamento que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones. Preferentemente, la divulgación se relaciona con un medicamento que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo.

40 Un "medicamento" en el significado de la invención es cualquier agente en el campo de la medicina que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o preparaciones de los mismos (por ejemplo, una composición farmacéutica o una formulación farmacéutica) y puede usarse en la profilaxis, la terapia, el seguimiento o el cuidado posterior de los pacientes que padecen enfermedades que están asociadas con la actividad del FSHR, de tal manera que podría establecerse una

modificación patogénica de su condición general o de la condición de regiones particulares del organismo, al menos temporalmente.

5 En consecuencia, la invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende como principio activo una cantidad eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con la fórmula (I-B) y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo junto con adyuvantes y/o excipientes farmacéuticamente tolerables.

10 En el significado de la invención, un "adyuvante" denota cada sustancia que permite, intensifica o modifica una respuesta específica contra el principio activo de la invención si se administra de manera simultánea, concurrente o sucesiva. Los adyuvantes conocidos para las soluciones inyectables comprenden, por ejemplo, composiciones de aluminio, tales como hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, saponinas, tal como QS21, muramildipéptido o muramiltripéptido, proteínas, tales como gamma-interferón o TNF, M59, escualeno o polioles.

Además, el principio activo se puede administrar solo o en combinación con otros tratamientos. Puede lograrse un efecto sinérgico usando más de un compuesto en la composición farmacéutica, es decir, el compuesto de fórmula (I) se combina con al menos un agente adicional como principio activo, que es ya sea otro compuesto de fórmula (I) o un compuesto con un andamiaje estructural diferente. Los principios activos se pueden usar ya sea de manera simultánea o sucesiva.

15 Los presentes compuestos son adecuados para su combinación con agentes inductores de fertilidad conocidos. Preferentemente, el otro ingrediente farmacéutico activo se selecciona del grupo de FSH, α -FSH (Gonal F), β -FSH, LH, hMG y citrato de 2-(4-(2-cloro-1,2-difeniletetil)-fenoxi)-N, N-dietil-etanamina (citrato de clomifeno). Los especialistas en la materia conocen otros adjuntos de ovulación (véase, por ejemplo WO 2002/09706) y son de utilidad con los compuestos de la presente invención.

20 Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para su administración mediante cualquier método deseado adecuado, por ejemplo mediante métodos de administración oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones pueden prepararse usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el principio activo con el/los excipiente(s) o adyuvante(s).

25 La composición farmacéutica de la invención se produce de una manera conocida usando vehículos, diluyentes y/o aditivos sólidos o líquidos comunes y los adyuvantes habituales para la modificación farmacéutica y con una dosificación apropiada. La cantidad del material de excipiente que se combina con el principio activo para producir una sola forma de dosificación varía dependiendo del huésped tratado y el modo de administración particular. Los excipientes adecuados incluyen sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para las diferentes rutas de administración, tal como en una aplicación enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica, y que no reaccionan con los compuestos de fórmula (I) o sales de los mismos. Los ejemplos de excipientes adecuados son agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, carbohidratos, por ejemplo lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y jalea de petróleo.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una administración por vía oral se pueden administrar como unidades separadas, tal como, por ejemplo, cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o alimentos como espumas; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para una administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, soluciones amortiguadoras, bacteriostáticos y solutos, los que vuelven a la formulación isotónica con respecto a la sangre del receptor a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes de dosis únicas o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y guardar en estado secado por congelamiento (liofilizado), de modo tal que solamente es necesario agregar el vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyectables, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones inyectables preparadas de acuerdo con la receta se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

40 No hace falta decir que, además de los constituyentes particularmente mencionados antes, las formulaciones también pueden comprender otros agentes comunes en la técnica con respecto al tipo de formulación particular; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para una administración por vía oral pueden comprender saborizantes.

45 En una forma de realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica está adaptada para una administración oral. Las preparaciones se pueden esterilizar y/o pueden comprender auxiliares, tales como proteínas transportadoras (por ejemplo, albúmina de suero), lubricantes, conservantes, estabilizantes, rellenos, agentes quelantes, antioxidantes, disolventes, agentes de unión, agentes de suspensión, agentes humectantes, emulsionantes, sales (para afectar la presión osmótica), sustancias amortiguadoras del pH, colorantes, saborizantes y una o más sustancias activas adicionales, por ejemplo, una o más vitaminas. Los aditivos son bien conocidos en la técnica y se utilizan en una variedad de formulaciones.

55 Las expresiones "cantidad eficaz" o "dosis eficaz" o "dosis" se usan indistintamente en el presente documento y denotan una cantidad del compuesto farmacéutica que tiene un efecto profilácticamente o terapéuticamente relevante sobre una

enfermedad o condiciones patológicas, es decir, que causa una respuesta biológica o médica buscada o deseada, por ejemplo, por un investigador o médico, en un tejido, sistema, animal o humano. Un "efecto profiláctico" reduce la probabilidad de desarrollar una enfermedad o aún previene el comienzo de una enfermedad. Un "efecto terapéuticamente relevante" alivia hasta algún grado uno o más síntomas de una enfermedad o vuelve a la normalidad, ya sea de manera parcial o completa, uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados o causales de la enfermedad o de condiciones patológicas. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene las siguientes consecuencias: tratamiento mejorado, cura, prevención o eliminación de una enfermedad, un síndrome, una condición, un malestar, un trastorno o efectos secundarios o también una reducción del avance de una enfermedad, un malestar o un trastorno. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también abarca las cantidades que son eficaces para incrementar una función fisiológica normal.

La respectiva dosis o rango de dosificación para administrar la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es suficientemente alta a fin de alcanzar el efecto profiláctico o terapéutico deseado de reducir los síntomas de las enfermedades mencionadas, cáncer y/o enfermedades fibróticas. Se comprenderá que el nivel de dosis específico, la frecuencia y el período de administración a cualquier ser humano particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el género, la dieta, el momento y la ruta de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la severidad de la enfermedad particular en la cual se aplica la terapia específica. La dosis exacta puede ser determinada por un especialista en la materia como una cuestión de experimentación de rutina usando medios y métodos bien conocidos. La enseñanza previa de la presente memoria descriptiva es válida y aplicable sin restricciones a la composición farmacéutica que comprende los compuestos de fórmula (I) si fuera necesario.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden administrar en la forma de formas de dosificación unitarias que comprenden una cantidad predeterminada de principio activo por forma de dosificación unitaria. La concentración del ingrediente profiláctico o terapéuticamente activo en la formulación puede variar entre aproximadamente 0,1 y 100 % en peso. Preferentemente, el compuesto de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se administran en dosis de entre aproximadamente 0,5 y 1000 mg, más preferentemente entre 1 y 700 mg, más preferentemente aún entre 5 y 100 mg por dosis unitaria. En general, dicho rango de dosis es apropiado para su incorporación diaria total. En otros términos, la dosis diaria preferentemente comprende entre aproximadamente 0,02 y 100 mg/kg de peso corporal. Sin embargo, la dosis específica para cada paciente depende de una amplia variedad de factores como ya se describió antes en la presente descripción (por ejemplo, dependiendo de la condición tratada, el método de administración y la edad, el peso y la condición del paciente). Las formulaciones preferidas de formas de dosificación unitarias son aquellas que comprenden una dosis o dosis parcial diaria, indicada recedentemente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Aún más, las formulaciones farmacéuticas de este tipo se pueden preparar usando un proceso que es conocido en general en el arte farmacéutico.

Aunque la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención será determinada en última instancia por el médico o veterinario a cargo teniendo en cuenta numerosos factores (por ejemplo, la edad y el peso del animal, la condición precisa que requiere del tratamiento, la severidad de la condición, la naturaleza de la formulación y el método de administración), una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención para el tratamiento de un crecimiento neoplásico, por ejemplo, un carcinoma de colon o mama, generalmente se encuentra en el rango entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en particular típicamente en el rango entre 1 y 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg habitualmente comprende entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una sola dosis por día o habitualmente en una serie de dosis parciales (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total será la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de los mismos puede determinarse como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto según la invención en sí mismo. Cabe suponer que dosis similares serán adecuadas para el tratamiento de otras condiciones mencionadas precedentemente.

La composición farmacéutica de la invención se puede emplear como un medicamento en la medicina de humanos y veterinaria. De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos son adecuados para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de enfermedades que son causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad del FSHR. Se prefiere particularmente que las enfermedades sean trastornos de fertilidad. Debe entenderse que el huésped del compuesto se incluye en el presente alcance de protección de acuerdo con la presente invención.

Se prefiere en particular la estimulación del desarrollo folicular, la inducción de la ovulación, la hiperestimulación ovárica controlada, la tecnología de reproducción asistida, incluyendo la fertilización in vitro, el hipogonadismo masculino y la esterilidad masculina, incluyendo algunos tipos de falla de la espermatogénesis.

La invención también se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de enfermedades que son causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad del FSHR. Además, la invención se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de enfermedades que son causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad del FSHR. Los compuestos de fórmula (I) y/o una sal fisiológicamente aceptable de los

mismos también pueden emplearse como intermediarios en la preparación de principios activos de medicamentos adicionales. El medicamento preferentemente se prepara de una manera no química, por ejemplo, mediante la combinación del principio activo con por lo menos un vehículo o excipiente sólido, líquido y/o semilíquido, y opcionalmente junto con uno solo o más sustancias activas adicionales en una forma de dosificación apropiada.

- 5 Otro objeto de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I-B) y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de trastornos de fertilidad.

La enseñanza previa de la presente memoria descriptiva referida a los compuestos de fórmula (I-B), incluyendo cualquier realización preferida de los mismos, es válida y aplicable sin restricciones a los compuestos de acuerdo con la fórmula (- B I) y sus sales para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de los trastornos de fertilidad.

- 10 Los compuestos de fórmula (I-B) de acuerdo con la invención pueden administrarse antes o después del inicio de una enfermedad una vez o varias veces a modo de terapia. Los compuestos mencionados anteriormente y los productos médicos del uso de la invención se utilizan en particular para el tratamiento terapéutico. Un efecto terapéuticamente relevante alivia hasta algún grado uno o más síntomas de un trastorno o vuelve a la normalidad, ya sea de manera parcial o completa, uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados o causales de la enfermedad o de condiciones patológicas. Se considera al monitoreo como un tipo de tratamiento siempre que los compuestos se administren a intervalos distintos, por ejemplo con el fin de reforzar la respuesta y erradicar por completo los patógenos y/o síntomas de la enfermedad. Se pueden aplicar un compuesto idéntico o compuestos diferentes. El medicamento también se puede usar para reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno o aún prevenir el inicio de los trastornos asociados con la actividad del FSHR por adelantado o para tratar los síntomas que surjan y continúan. Los trastornos implicados en la invención son trastornos de fertilidad.

En el significado de la invención, el tratamiento profiláctico resulta aconsejable si el sujeto presenta cualquier condición previa de las condiciones fisiológicas o patológicas mencionadas anteriormente, tal como una predisposición familiar, un defecto genético o una enfermedad que tuvo lugar previamente.

- 25 Otro objeto de la invención es proporcionar al menos un compuesto de fórmula (I-B) y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo para su uso en el tratamiento de enfermedades que son causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad FSHR. El tratamiento preferido es una administración oral. En otro aspecto preferido, el tratamiento pretende lograr la inducción de la ovulación y/o la hiperestimulación ovárica controlada.

- 30 En el alcance de la presente invención, se proporcionan por primera vez compuestos dihidropirazol novedosos de fórmula (I-B). Los compuestos de bajo peso molecular de la invención son moduladores fuertes y selectivos del receptor de la FSH. Su selectividad por el receptor de la FSH es 10 mayor que por el receptor de LH y aún 100 veces mayor que por el receptor de TSH, en tanto la IC_{50} alcanza a más de 10 μ M sobre los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) no relacionados o los blancos que no son GPCR. La presente invención comprende el uso de derivados de dihidropirazol presentes en la regulación y/o modulación de la cascada de señales del FSHR, que pueden aplicarse ventajosamente como una herramienta de investigación, para el diagnóstico y/o en el tratamiento de cualquier trastorno debido a la señalización del FSHR.

- 40 Por ejemplo, los compuestos de la invención son de utilidad in vitro como herramientas únicas para comprender el rol biológico de la FSH, incluyendo la evaluación de los numerosos factores que se cree que afectan y que son afectados por la producción de FSH y la interacción de la FSH con el FSHR (por ejemplo, el mecanismo de transducción de señales/activación del receptor de la FSH). Los presentes compuestos también son de utilidad en el desarrollo de otros compuestos que interactúan con el FSHR dado que los presentes compuestos proporcionan una importante información sobre la relación de estructura-actividad (SAR) que facilitará dicho desarrollo. Los compuestos de la presente invención que se unen al FSHR se pueden usar como reactivos para detectar el FSHR sobre células vivas, células fijadas, en fluidos biológicos, en homogenatos tisulares, en materiales biológicos naturales purificados, etc. Por ejemplo, al marcar dichos compuestos, es posible identificar células que presentan FSHR sobre sus superficies. Además, basado en su capacidad para unirse al FSHR, los compuestos de la presente invención se pueden usar en una tinción in situ, FACS (clasificación de células activadas por fluorescencia), transferencia Western, ELISA (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima), etc., purificación de receptores o en la purificación de células que expresan al FSHR sobre la superficie celular o dentro de células permeabilizadas.

- 50 Los compuestos de la invención también se pueden utilizar como reactivos de investigación comerciales para diversos usos en la investigación y diagnóstico médico. Dichos usos pueden incluir, pero en un sentido no taxativo: uso como un estándar de calibración para cuantificar las actividades de los agonistas de FSH candidato en una variedad de ensayos funcionales; uso como reactivos de bloqueo en la selección aleatoria de compuesto, es decir, la búsqueda de nuevas familias de ligandos para el receptor de la FSH, los compuestos se pueden usar para bloquear la recuperación de los compuestos de FSH reivindicados en la presente; uso en la cocrystalización con el receptor de la FSHR, es decir, los compuestos de la presente invención permitirán la formación de los cristales del compuesto unido al FSHR, lo cual permite determinar la estructura de receptor/compuesto mediante cristalografía de rayos X; otras aplicaciones de investigación y diagnóstico, en donde el FSHR preferentemente está activado o dicha activación se calibra convenientemente contra una cantidad de un agonista de FSH, etc.; uso en ensayos como sondas para determinar la expresión del FSHR sobre la

superficie de las células; y desarrollar ensayos para detectar los compuestos que se unen al mismo sitio que los ligandos de unión al FSHR.

5 Los inhibidores de bajo peso molecular se pueden aplicar ya sea solos y/o en combinación con mediciones físicas para diagnosticar la eficacia del tratamiento. Los medicamentos y las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para tratar las condiciones mediadas por el FSHR es un novedoso abordaje promisorio para un amplio espectro de terapias que causan una mejora directa e inmediata en el estado de salud, ya sea en el hombre como en animales. El impacto constituye un beneficio especial para combatir eficientemente la esterilidad, ya sea solo o en combinación con otros tratamientos inductores de fertilidad. En particular, los compuestos de la invención potencian el efecto nativo de la FSH tanto para inducir la ovulación como en una tecnología de reproducción asistida. Las nuevas entidades químicas biodisponibles y activos por vía oral de la invención mejoran la conveniencia para los pacientes y el cumplimiento con los médicos. Las propiedades PK permiten una administración dos veces al día.

10 Los compuestos de la invención tienen LogP inferior a 4, una solubilidad de más de 5 mg/ml en un vehículo aceptable (preferentemente más de 10 mg/ml), y están activos en la selección principal (células CHO 0,1 nM + FSHR; inactivos en ausencia de FSHR), selección secundaria (preferentemente 10-100 nM), selección de receptor quimérico (TSHR/FSHR) (preferentemente 50-500 nM), ensayo de aromatasa de células granulosa (preferentemente 1-10 nM) y ensayo de inducción a la ovulación (preferentemente 0,5-50 mg/kg dos veces al día). Debido a la modulación de FSHR sorprendentemente fuerte, selectiva y alostérica positiva, los compuestos de la invención pueden administrarse ventajosamente a dosis inferiores en comparación con otros agonistas menos potentes o selectivos de la técnica anterior sin dejar de lograr efectos biológicos deseados equivalentes o incluso superiores. Además, una reducción de la dosis de ese tipo conduce ventajosamente a menos efectos o incluso ningún efecto adverso medicinal. No se observó hERG ni ningún otro efecto tóxico in vitro o in vivo.

15 Los compuestos de fórmula (I-B), sus sales, tautómeros, formas enantioméricas, diastereómeros y/o racematos se caracterizan por una gran especificidad y estabilidad, costos de producción bajos y un manejo conveniente. Estas características forman la base de una acción reproducible, en donde está incluida la falta de reactividad cruzada, y para una interacción confiable y segura con la estructura blanco.

20 Como se usa en el presente documento, incluyendo en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular de palabras tales como "un", "una", "la" y "el" incluyen sus correspondientes referentes al plural a menos que el contexto claramente indique lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un compuesto" incluye uno solo o varios compuestos diferentes, y la referencia a "un método" incluye la referencia a pasos y métodos equivalentes conocidos por un especialista en la materia, y así sucesivamente. A menos que se los defina de otro modo, todos los términos científicos y técnicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que le da un especialista en la materia al que concierne esta invención.

25 Las técnicas que son esenciales de acuerdo con la invención se describen con detalle en la descripción. Otras técnicas que no se describen con detalle corresponden a métodos estándar conocidos con los cuales está familiarizado un especialista en materia o las técnicas se describen con mayor detalle en las referencias, solicitudes de patente o la bibliografía estándar citadas. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes de aquellos que se describen en el presente documento en la práctica o evaluación de la presente invención, más adelante se describen ejemplos adecuados. Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos, y no en un sentido limitativo. En los ejemplos, se usan reactivos y soluciones amortiguadoras estándar que están libres de actividades contaminantes (cuando resultara práctico). Los ejemplos se deben considerar en particular de manera tal que no se limiten a las combinaciones de características, pero las características indicativas se pueden combinar sin restricciones, nuevamente si se resuelve el problema técnico de la invención. De manera similar, las características de cualquier reivindicación se pueden combinar con las características de una o más de las otras reivindicaciones.

30 En los siguientes ejemplos, el término "tratamiento convencional" significa: si fuera necesario, se añadió agua, se ajustó el pH, si fuera necesario, a un valor de entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrajo con acetato de etilo o diclorometano, se separaron las fases, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó, y el producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización. Los valores R_f se determinaron sobre gel de sílice. El eluyente era acetato de etilo/metanol 9:1.

Descripción estándar del equipo analítico

35 Los espectros de RMN se adquirieron con un espectrómetro Varian ^{Unity}Inova 400 MHz RMN equipado con una sonda Automation Triple Broadband (ATB). La sonda ATB se ajustó simultáneamente para ¹H, ¹⁹F y ¹³C. Para los espectros típicos de RMN ¹H, el ángulo del pulso era de 45 grados, se sumaron 8 barridas y el ancho de espectro era de 16 ppm (-2 ppm a 14 ppm). Se recolectó un total de 32768 puntos complejos durante el tiempo de adquisición de 5,1 segundos y el retardo de reciclado se definió en 1 segundo. Los espectros se recolectaron a 25 °C. Los espectros de RMN ¹H típicamente se procesan con un ensanchamiento de línea de 0,2 Hz y un rellenado cero a 131072 puntos antes de la transformación por Fourier.

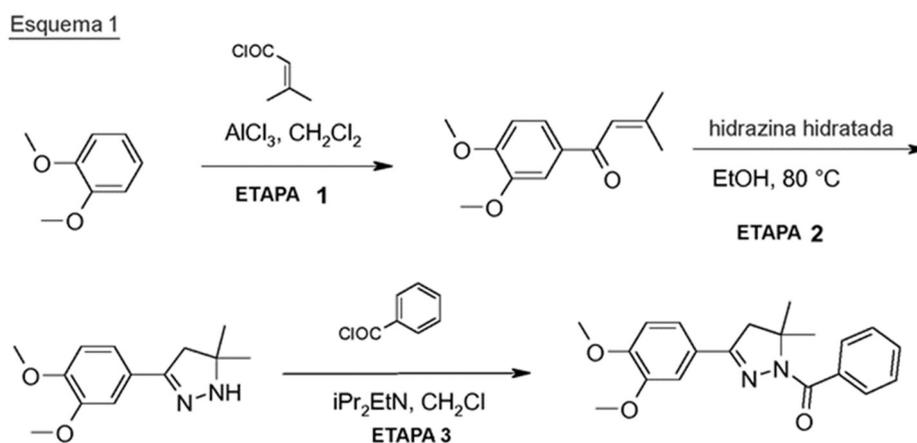
Método A (LC rápida): Se usó un equipo Shimadzu Shim-pack XR-ODS, 3,0 x 30 mm, 2,2 μm, a una temperatura de 50 °C y a una velocidad de flujo de 1,5 ml/min, 2 μL de inyección, fase móvil: (A) agua con 0,1 % de ácido fórmico y 1 % de

5 acetonitrilo, fase móvil (B) metanol con 0,1 % de ácido fórmico; tiempo de retención indicado en minutos. Detalles del método: (I) corridas con una bomba binaria G1312B con detector de arreglo de diodos UV/Vis G1315C y un espectrómetro de masa Agilent 6130 en modo de electroatomización de iones positivo y negativo, con detección UV a 220 y 254 nm con un gradiente de 15-95 % de (B) según un gradiente lineal de 2,2 min, (II) retención por 0,8 min a 95 % de (B), (III) disminución de 95-15 % de (B) en un gradiente lineal de 0,1 min (IV) retención por 0,29 min a 15 % de (B).

10 Método B (Polar Stop-Gap): Se usó un equipo Agilent Zorbax Bonus RP, 2,1 x 50 mm, 3,5 μ m, a una temperatura de 50 °C y a una velocidad de flujo de 0,8 ml/min, 2 μ L de inyección, fase móvil: (A) agua con 0,1 % de ácido fórmico y 1 % de acetonitrilo, fase móvil (B) metanol con 0,1 % de ácido fórmico; tiempo de retención indicado en minutos. Detalles del método: (I) corridas con una bomba binaria G1312B con detector de arreglo de diodos UV/Vis G1315C y un espectrómetro de masa Agilent 6130 en modo de electroatomización de iones positivo y negativo, con detección UV a 220 y 254 nm con un gradiente de 5-95 % de (B) según un gradiente lineal de 2,5 min, (II) retención por 0,5 min a 95 % de (B), (III) disminución de 95-5% de (B) en un gradiente lineal de 0,1 min (IV) retención por 0,29 min a 5% de (B).

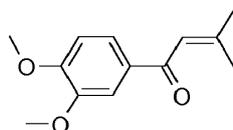
15 La HPLC preparativa se condujo usando un sistema controlado por el software Chromeleon y que consiste en dos bombas Varian PrepStar Modelo 218, un detector Varian ProStar Modelo 320 UV/Vis, un detector SEDEX 55 ELSD y un manipulador de líquidos Gilson 215. Las fases móviles típicas para la HPLC consisten en agua y metanol. La columna estándar es una columna de guarda 8 C18 Microsorb Varian Dynamax 21,4 de mm de diámetro.

EJEMPLO 1: Ruta sintética hacia [3-(3,4-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-fenil-metanonas



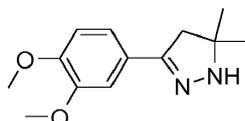
20 Debe entenderse que el resto fenilo (radical R) puede estar sustituido de acuerdo con la definición de Ar¹ tal como se demuestra a continuación.

ETAPA 1



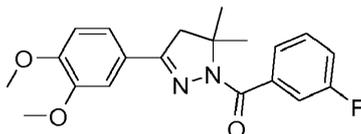
25 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-metil-but-2-en-1-ona. Se cargó un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación y entrada de nitrógeno con veratrol (2,5 mL, 20 mmol), cloruro de 3,3-dimetilacrililo (2,2 mL, 20 mmol) y CH₂Cl₂ seco, (100 mL). Se enfrió la disolución hasta 0 °C y se añadió en porciones AlCl₃ (2,6 g, 20 mmol). Al completar la adición, se retiró el baño de enfriamiento y se dejó la reacción 3 h. CCF mostró consumo de SM. Se añadió a NH₄Cl saturado (100 mL) y se agitó vigorosamente durante 15 min. Se separaron las fases y se lavó la fase de CH₂Cl₂ con Na₂CO₃ saturado (100 mL), se lavó con salmuera, (100 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se usó el material tal como se muestra en la siguiente etapa. Cantidad obtenida: 4,3 g, 19,5 mmol, rendimiento del 98%. CL-EM (ESI) m/e 221 (M+H). ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,02 (s, 3H) 2,20 (s, 3H) 3,96 (s, 6H) 6,73 (s, 1H) 6,89 (d, J=8,20 Hz, 1H) 7,53 - 7,60 (m, 2H).

ETAPA 2



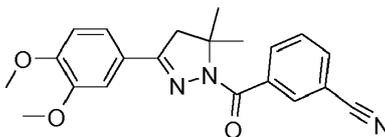
3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol. Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con una barra de agitación, columna Vigreux y entrada de nitrógeno con 1-(3,4-dimetoxi-fenil)-3-metil-but-2-en-1-ona (1,4 g, 10 mmol), EtOH (40 mL) e hidrazina monohidratada (0,58 mL, 12 mmol). Se calentó la mezcla a 80°C durante 2 h. CL-EM y análisis de CCF mostraron consumo de SM. Se evaporó el disolvente a presión reducida y hidrazina traza y se retiró EtOH a alto vacío durante 30 min. Se usó el material como en la siguiente etapa. Cantidad obtenida: 2,3 g, 10 mmol, rendimiento del 100%. CL-EM (ESI) m/e 235 (M+H).

ETAPA 3

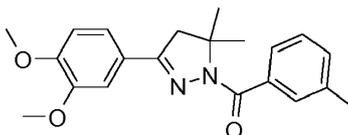


[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-(3-fluoro-fenil)-metanona (**129**). Se cargó un vial de centelleo equipado con una barra de agitación con 3-(3,4-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-1H-pirazol (469 mg, 2 mmol), base de Hunig (1 mL, 6 mmol) y CH₂Cl₂ seco (10 mL). A esta mezcla se le añadió cloruro de 3-fluorobenzoílo (0,23 mL, 2 mmol) y se agitó la reacción a TA durante 3 h. CL-EM indicó consumo de SM. Se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂ (50 mL) y se añadió a agua (50 mL). Se separaron las fases y se lavó la fase de CH₂Cl₂ con Na₂CO₃ saturado (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el material usando un cartucho de sílice de 40 g eluyendo con heptano-EtOAc, gradiente de EtOAc del 0 al 50%. Cantidad obtenida: 350 mg, 1 mmol, rendimiento del 50%. CL-EM (ESI) m/e 357 (M+H). ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,79 (s, 6H) 3,17 (s, 2 H) 3,88 (s, 3H) 3,93 (s, 3H) 6,87 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,10 (dd, J=8,32, 1,83 Hz, 1H) 7,15 (td, J=8,33, 2,03 Hz, 1H) 7,28 (d, J=1,76 Hz, 1H) 7,38 (td, J=7,92, 5,88 Hz, 1H) 7,62 - 7,69 (m, 2 H).

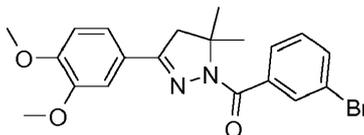
Se prepararon los siguientes compuestos con el mismo procedimiento como [3-(3,4-Dimetoxifenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-(3-fluoro-fenil)-metanona (**129**):



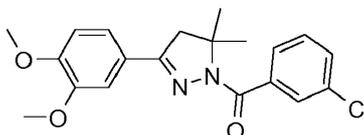
3-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidropirazol-1-carbonil]-benzonitrilo (**132**). Cantidad obtenida: 471 mg, 1,2 mmol, rendimiento del 60%. CL-EM (ESI) m/e 364 (M+H). ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,80 (s, 6H) 3,19 (s, 2 H) 3,91 (s, 3H) 3,93 (s, 3H) 6,88 (d, J=8,30 Hz, 1H) 7,09 (dd, J=8,27, 1,78 Hz, 1H) 7,27 - 7,28 (m, 1H) 7,54 (t, J=7,83 Hz, 1H) 7,73 (d, J=7,71 Hz, 1H) 8,12 (d, J=7,91 Hz, 1H) 8,30 (s, 1H).



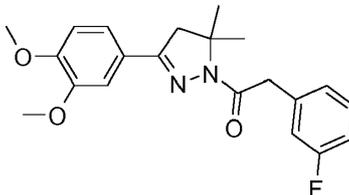
[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-m-tolil-metanona (**232**). Cantidad obtenida: 295 mg, 0,84 mmol, rendimiento del 42%. CL-EM (ESI) 353 (M+H); ¹H-RMN (400 Mhz, CLOROFORMO-d) 8 ppm 1,79 (s, 6H) 2,40 (s, 3H) 3,15 (s, 2H) 3,87 (s, 3H) 3,92 (s, 3H) 6,86 (d, J=8,35 Hz, 1H) 7,09 (dd, J=8,27, 1,88 Hz, 1H) 7,28 - 7,32 (m, 3H) 7,67 (d, J=7,08 Hz, 1H) 7,72 (s, 1H).



(3-Bromo-fenil)-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-metanona (**233**). Cantidad obtenida: 1,6 g, 3,76 mmol, rendimiento del 75%. CL-EM (ESI) 417 & 419 (M+H); ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) 8 ppm 1,79 (s, 6H) 3,17 (s, 2H) 3,92 (s, 3H) 3,93 (s, 3H) 6,87 (d, J=8,30 Hz, 1H) 7,06 (dd, J=8,30, 1,85 Hz, 1H) 7,30 (t, J=7,96 Hz, 1H) 7,34 (d, J=1,71 Hz, 1H) 7,58 (d, J=7,96 Hz, 1H) 7,82 (d, J=7,76 Hz, 1H) 8,14 (s, 1H).



(3-Cloro-fenil)-[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-metanona (**251**). Cantidad obtenida: 129 mg, 0,34 mmol, rendimiento del 34%. CL-EM (ESI) 373 (M+H); ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 8 ppm 1,79 (s, 6H) 3,17 (s, 2H) 3,90 (s, 3H) 3,93 (s, 3H) 6,87 (d, *J*=8,30 Hz, 1H) 7,07 (dd, *J*=8,30, 1,85 Hz, 1H) 7,33 (d, *J*=1,95 Hz, 1H) 7,36 (d, *J*=7,81 Hz, 1H) 7,40 - 7,46 (m, 1H) 7,77 (d, *J*=7,66 Hz, 1H) 7,97 (t, *J*=1,61 Hz, 1H).



5

1-[3-(3,4-Dimetoxi-fenil)-5,5-dimetil-4,5-dihidro-pirazol-1-il]-2-(3-fluoro-fenil)-etanona (**255**). Cantidad obtenida: 33 mg, 0,09 mmol, rendimiento del 9%. CL-EM (ESI) 371 (M+H); ¹H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) 8 ppm 1,65 (s, 6H) 3,10 (s, 2H) 3,94 (s, 3H) 3,96 (s, 3H) 4,05 (s, 2H) 6,88 (d, *J*=8,35 Hz, 1H) 6,92 (td, *J*=8,61, 2,29 Hz, 1H) 7,06 - 7,12 (m, 2H) 7,14 (d, *J*=7,66 Hz, 1H) 7,23 - 7,31 (m, 1H) 7,36 (d, *J*=1,76 Hz, 1H).

10 EJEMPLO 2: CE₅₀ de la producción de AMP cíclico en células CHO FSHR + CE₂₀ de FSH (Ensayo A)

Se sembraron en placas 2500 células Cho-FSHR-LUC-1-1-43 por pocillo en 5 µl de rojo libre de fenol DMEM/F12 + FBS al 1%. Las células se plaquearon en placas blancas de bajo volumen de 384 cavidades (Greiner 784075) de Multidrop. Para ensayar las células se añadió 100 µl of 2X EC₂₀ FSH/IBMX en DMEM/F12 + 0,1% BSA de Multidrop a 2 µl de compuesto de prueba estampado en placas de 384 cavidades (dilución de los compuestos 1:50). FSH final fue de 0,265 pM, y la concentración final IBMX fue de 200 µM. El mapa de la placa de compuesto fue el siguiente: Columna 1: 2 µl de DMSO; Columna 2: 2 µl de DMSO; Columnas 3-12 y 13-24: 2 µl de compuesto de prueba, se diluyó 1:4 en 100 % DMSO, o 2 µl de FSH, se diluyó 1:4 en DMEM/F12+0,1 % BSA. La concentración inicial para FSH fue de 50 nM (la concentración final fue de 0,5 nM). Además, la columna 23 contenía 2 µl de CE₁₀₀ de FSH de referencia (100X) (diluido en DMEM/F12 + BSA al 0,1%) a una concentración final de 0,5 nM, y la columna 24 contenía 2 µl de AS707664/2 1 mM del compuesto de referencia 2. Se transfirieron 5 µl de compuesto + mezcla de FSH CE₂₀ a placas celulares (dilución 1:2 en 5 µl de medios celulares). Se incubaron las placas a 37°C durante 1 h. Se añadieron 10 µl de reactivos de HTRF mezclados (CisBio n.º 62AM4PEC) por pocillo y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 h. Se leyeron las placas en Envision usando el HTRF de cAMP - protocolo de 384 pocillos de bajo volumen. La lectura fue la relación de fluorescencia calculada (665 nm / 620 nm). Los resultados se dan en la Tabla 1.

25 EJEMPLO 3: Granulosa EC₅₀ FSH de rata (Ensayo B)

Se realizó el ensayo de acuerdo con la enseñanza de Yanofsky et al. (2006) Activación alostérica del receptor de la hormona foliculoestimulante (FSH) por agonistas selectivos no peptídicos. JBC 281 (19): 13226-13233. Los resultados se dan en la Tabla 1.

EJEMPLO 4: Preparaciones farmacéuticas

30 (A) Viales de inyección: Una solución de 100 g de un principio activo de acuerdo con la invención y 5 g de hidrogenofosfato de sodio en 3 l de agua bidestilada se ajustó a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, filtrado estéril, se transfirió a viales de inyección, se liofilizó bajo condiciones estériles y sellado bajo condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de principio activo.

35 (B) Supositorios: Una mezcla de 20 g de principio activo de acuerdo con la invención se fundió con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vertió en moldes y se dejó enfriar. Cada supositorio contenía 20 mg de principio activo.

40 (C) Solución: Una solución se preparó a partir de 1 g de un principio activo de acuerdo con la invención, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajustó a 6,8, y la solución se completó hasta 1 l y se esterilizó por irradiación. Esta solución podría usarse en forma de gotas oftalmológicas.

(D) Ungüento: Se mezclaron 500 mg de un principio activo de acuerdo con la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asepticas.

45 (E) Comprimidos: Una mezcla de 1 kg de principio activo de acuerdo con la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio, para dar comprimidos de una manera convencional de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

(F) Comprimidos recubiertos: Los comprimidos se prensaron análogamente al Ejemplo E y se recubrieron subsiguientemente de una manera convencional con un revestimiento de sacarosa, almidón de papa, talco, tragacanto y colorante.

(G) Cápsulas: Se introdujeron 2 kg de un principio activo de acuerdo con la invención en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional de tal manera que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

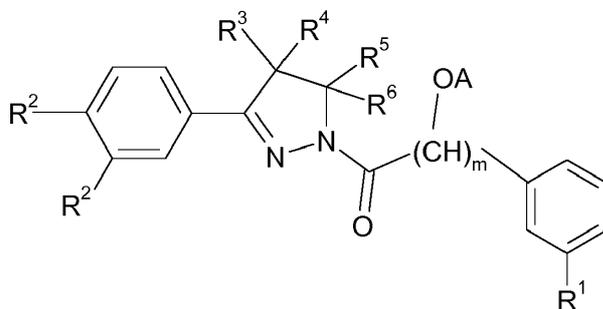
5 (H) Ampollas: Una solución de 1 kg de principio activo de acuerdo con la invención en 60 l de agua bidestilada se filtró en condiciones estériles, se transfirió en ampollas, se liofilizó en condiciones estériles y se selló en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

(I) Inhalación en aerosol: 14 g de un principio activo de acuerdo con la invención se disolvió en 10 solución isotónica de NaCl, y la solución se transfirió en contenedores de pulverización comercialmente disponibles con un mecanismo de bomba. La solución se puede rociar en la boca o la nariz. Una pulverización (aproximadamente 0,1 ml) correspondió a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

10

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I-B)

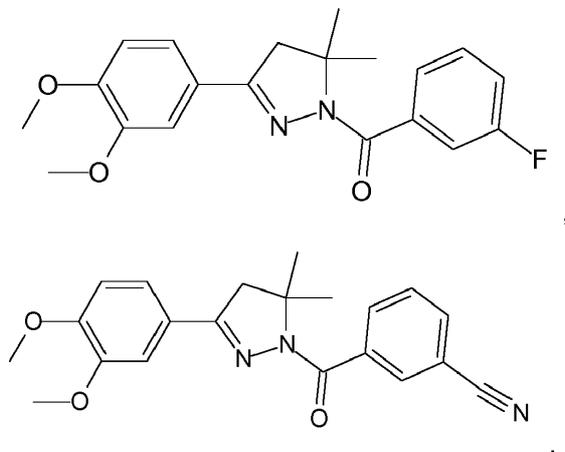


(I-B)

en la que

- 5 R¹ indica Hal, A, CN, -E-fenilo o Het³;
 R² indica Hal, A, OA, NH₂, CN, SA, SO₂A, SO₂NH₂, O-fenilo o Het¹;
 R³, R⁴ indican H, y
 R⁵, R⁶ indican A;
 E indica O o un enlace sencillo;
- 10 A indica alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-5 átomos de C,
 Het¹ indica pirrolilo, furilo, tiofenilo, imidazolilo, pirazilo, isoxazilo, tiazilo o piridilo, que puede estar mono o disustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, A y OA;
 Het³ indica pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, oxazolidinilo, dioxalanilo, piperazinilo, morfolinilo o dioxanilo, que puede estar mono o disustituido por al menos un sustituyente seleccionado del grupo de Hal, COA y =O;
- 15 Hal indica F, Cl o Br; y
 m indica 0;
 y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona del grupo de:

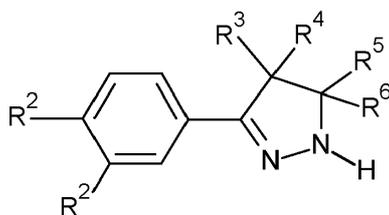


20

y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

3. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

4. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende adyuvantes farmacéuticamente tolerables para la administración oral.
5. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, que comprende al menos un segundo principio farmacéutico activo.
- 5 6. Método *in vitro* para modular un receptor de FSH que comprende las etapas de:
- (a) proporcionar (i) un sistema que expresa dicho receptor FSH y (ii) al menos un compuesto de fórmula (I-B) de acuerdo con la reivindicación 1, y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, y
- (b) poner en contacto dicho sistema que expresa dicho receptor de FSH con dicho compuesto de fórmula (I) en condiciones tales que dicho receptor de FSH esté modulado.
- 10 7. Compuesto de fórmula (I-B) de acuerdo con la reivindicación 1, y/o una sal fisiológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un mamífero que necesita tratar trastornos de fertilidad.
8. Compuesto de fórmula (I-B) de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la estimulación de desarrollo folicular, inducción de la ovulación, hiperestimulación ovárica controlada, tecnología de reproducción asistida, o fertilización *in vitro*, o en el tratamiento de hipogonadismo masculino, infertilidad masculina, o fracaso de la espermatogénesis.
- 15 9. Procedimiento para fabricar un compuesto de fórmula (I-B) que comprende las etapas de:
- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

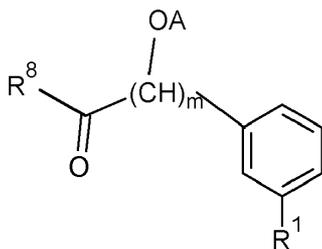


(II)

en la que

R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1,

- 20 con un compuesto de fórmula (III)



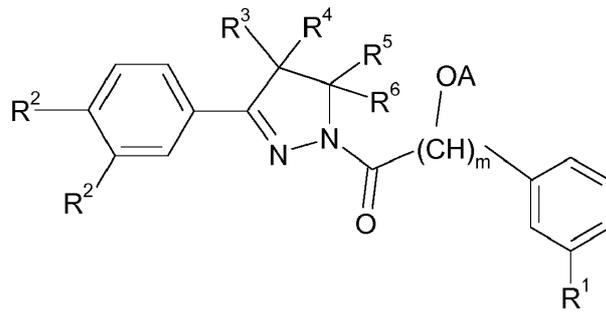
(III)

en la que

R⁸ indica Hal u OH, y

R¹, R⁸, A y m tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1,

- 25 para producir un compuesto de fórmula (I-B)



(I-B)

en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A y m tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1,

y opcionalmente

- 5 (b) convertir una base o un ácido del compuesto de fórmula (I-B) en una sal de los mismos.